ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN — POLONIA
VOL. IX. 9 SECTIO D 1954

Z Zakładu Chemii Fizjologicznej Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr Janina Opieńska-Blauth
i
z II Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Lublinie
Kierownik: prof. dr Alfred R. Tuszkiewicz

Tomasz BORKOWSKI,
Alfred Roman TUSZKIEWICZ

Chromatograficzna modyfikacja próby galaktozowej w ocenie czynności wątroby

Хроматографическая модификация галактозовой пробы для оценки деятельности печени

Die chromatographische Modifikation der Galaktose-Probe in Beurteilung der Leber-Funktion

Do oceny czynności wątroby może służyć między innymi badanie przemiany węglowodanowej. Prawidłowy przebieg przemiany węglowodanowej uwarunkowany jest prawidłową funkcją wątroby. Badanie gospodarki węglowodanowej po obciążeniu ustroju jednym ze znanych monocukrów pozwala ocenić czynność wątroby w szczególności w zakresie przemiany cukrowej. Najbardziej przydatna dla tego celu okazała się wprowadzona w 1906 roku przez Bauera (1906) próba galaktozowa. W klasycznej próbie Bauera oznacza się ilość wydalanej z moczem galaktozy po doustnym obciążeniu ustroju 40 g tego cukru. Wchłonięta w przewodzie pokarmowym galaktoza ulega w wątrobie izomeryzacji do glukozy i w tej postaci jest zużytkowywana. Jednakże, nawet u ludzi zdrowych część galaktozy nie zostaje zamieniana na glukozę i wydalana jest z moczem. Ilość galaktozy wydalanej z moczem u ludzi zdrowych jest stosunkowo niewielka, wzrasta ona jednak w stanach zaburzeń przemiany węglowodanowej między innymi wywołanych uszkodzeniem czynności wątroby. Ilość galaktozy wydalonej z moczem może być wykładnikiem funkcji węglowodanowej wątroby.

Po stwierdzeniu dużej klinicznej przydatności próby galaktozowej Bauera wprowadzono w ciągu wielu lat szereg modyfikacji do klasycznego postępowania. Dla wyeliminowania zmiennej, związanej z wchłanianiem jelitowym zastosowano podawanie galaktozy z pominięciem przewodu pokarmowego (dożylnie) (2). Równocześnie śledzono zachowanie się galaktozy we krwi, bądź to oznaczając sumę redukcji, bądź też oznaczając tylko ilość samej galak-

tozy we krwi. Wyznaczanie krzywych glikemicznych (3) metodami redukcyjnymi (np. met. Hagedorna - Jensena) nie określa bezpośrednio galaktozy i wykazuje sumę redukcji pochodzącą łącznie od galaktozy i glukozy. W ten sposób otrzymuje się tylko pośredni wgląd w zachowanie się galaktozy we krwi po obciążeniu ustroju tym cukrem. Bezpośrednie oznaczanie galaktozy we krwi można przeprowadzić na drodze fermentacyjnej (4). W powyższej technice galaktozę oznacza się w badanej próbce jedną z metod redukcyjnych po uprzednim usunięciu galaktozy w czasie inkubacji z zawiesiną drożdży. Technika ta jednak może nastręczać pewne trudności, które ograniczają szersze zastosowanie jej w pracy klinicznej.

Znaczne postępy w zakresie analizy jakościowej wniosła wprowadzona przed 9 laty przez Consdena, Gordona i Martina (5) metoda chromatografii bibułowej. W ramach naszych prac nad klinicznym zastosowaniem metody chromatografii bibułowej podano w poprzedniej publikacji (7) dokładne warunki oznaczania obok siebie glukozy i galaktozy we krwi, jak i w moczu, po obciążeniu ustroju galaktozą.

W niniejszej pracy staraliśmy się zastosować do badań schorzeń wątrobowych opracowaną uprzednio modyfikację chromatograficzną testu galaktozowego. Śledząc obecność galaktozy w krwiobiegu i czas wydalania jej z moczem w przypadkach różnych schorzeń wątrobowych, staraliśmy się uzyskać lepszy wgląd w czynność wątroby.

Część doświadczalna

I. Metodyka badań.

U chorych przeprowadzano badania naczczo. Przed rozpoczęciem próby, chory oddawał mocz, po czym pobierano z opuszki palca 0,2 ml krwi. Następnie badany przyjmował doustnie galaktozę (0,5 g na 1 kg wagi ciała w 200 ml destylowanej wody). Próbki krwi i moczu pobierano w półgodzinnych odstępach czasu przez 2 do 3 godzin. Za każdym razem badany opróżniał całkowicie pęcherz moczowy. Pobrane przy pomocy mikropipetki próbki krwi umieszczano w stożkowato zakończonych kalibrowanych próbówkach wirówkowych, dodając równą objętość (0,2 ml) 20% kwasu trójchlorooctowego. Po odwirowaniu, klarowną pozostałość odbiałczonej krwi poddawano analizie chromatograficznej.

W analizie chromatograficznej posługiwano się techniką chromatografii zstępującej w warunkach opracowanych i podanych przez J. Opieńską Blauth i współpracowników (6). Stosowana była bibuła Whatman Nr 1. Jako układu rozpuszczalników używano butanolu, pirydyny i wody (40:25:45) w stosunkach przy-

stosowanych do rozdzielania cukrów o zbliżonym współczynniku RF (8). Chromatogramy wywoływano zmodyfikowaną metodą z azotanem srebrowym (9). Sporządzano oddzielnie chromatogramy krwi i moczu. Z każdej próbki odbiałczonej krwi, umieszczano w jednym punkcie 10 kropli klarownego płynu, przy czym objętość kropli w warunkach doświadczalnych wynosiła od 4—6 mikrolitra. Próbki moczu umieszczano na chromatogramach w ilości 5 kropel. Na tych samych paskach bibuły wkraplano kontrolne roztwory cukrów w stężeniach 100 mg % glukozy i 50 mg % galaktozy. Na podstawie analizy chromatograficznej określano szybkość pojawiania się i znikania galaktozy w krwi i moczu badanych. Jako kryterium dla przybliżonej oceny stężenia galaktozy we krwi i moczu przyjęto porównywanie wielkości badanej plamy z wielkością plam cukrów kontrolnych. Wyniki próby galaktozowej w modyfikacji chromatograficznej notowano przy pomocy tabeli oraz ilustrowano zdjęciami chromatogramów. Dwa plusy (++) oznaczają stężenie, odpowiadające takiej ilości galaktozy, jaka występuje we krwi i moczu człowieka zdrowego po doustnym obciążeniu galaktozą w próbie pobranej po jednej godzinie od chwili rozpoczęcia badania. Mniejsze stężenia galaktozy oznaczano odpowiednio jednym plusem, większe stężenia trzema plusami.

Kliniczna ocena chorych oparta była na dokładnej obserwacji przypadków leżących w II Klinice Chorób Wewnętrznych oraz na badaniach dodatkowych, w szczególności badaniach czynnościowych wątroby. Obejmowały one:

1. Badanie moczu (barwniki żółciowe i urobilinogen)
2. Badanie kału na obecność sterkobiliny
3. Badanie treści dwunastniczej na obecność żółci
4. Określanie poziomu bilirubiny w surowicy krwi
5. Próbę kadmową
6. Test kefalino-cholesterolowy (próba Hangera)
7. Próbę tymolową
8. Poziom fosfatazy alkalicznej we krwi
9. Próbę na kwas hippurowy w moczu
10. Poziom albumin i globulin w surowicy krwi

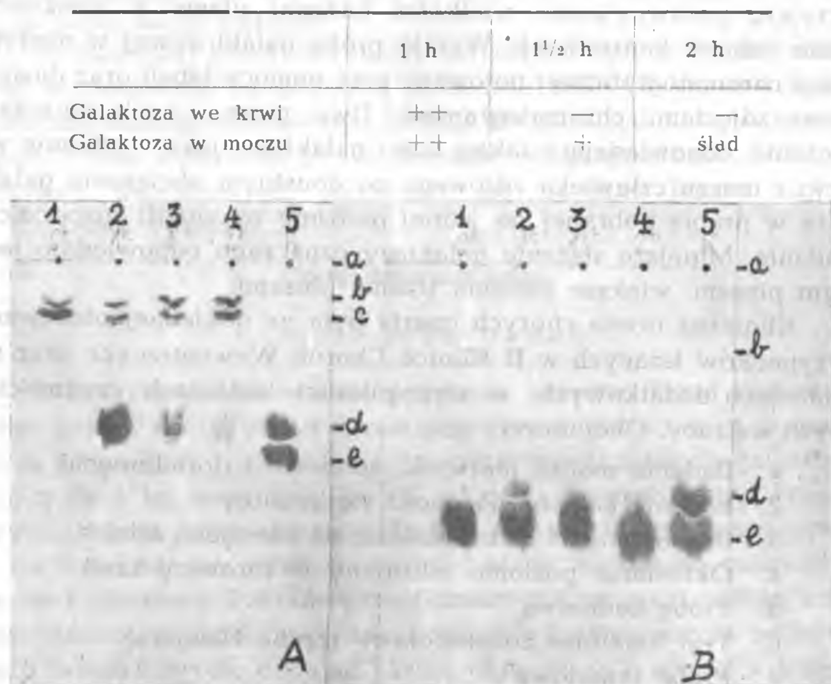
oraz powszechnie stosowane badania dodatkowe jak OB, morfologia krwi i inne. W niektórych przypadkach oznaczano ponadto poziom cholesterolu i jego estrów w surowicy, czas protrombinowy (również po podaniu wit. K.) i odczyn Brdički.

II. Badania własne.

Badania przeprowadzono na materiale czternastu chorych leżących w II Klinice Chorób Wewnętrznych. Obejmowały one siedem przypadków żółtaczki zakaźnej, pięć przypadków żółtaczki mechanicznej i dwa przypadki marskości wątroby.

W poprzedniej publikacji (6) opisano wyniki próby galaktozowej w modyfikacji chromatograficznej przeprowadzanej na materiale osób z prawidłową czynnością wątroby. Po doustnym podaniu galaktozy stwierdza się chromatograficznie jej obecność we krwi tylko w okresie jednej godziny od czasu rozpoczęcia próby. Po upływie jednej godziny galaktoza znika z krwi i w pró-

	1 h	$1^1/_2$ h	2 h
Galaktoza we krwi	++	—	—
Galaktoza w moczu	++	+	ślad



Ryc. 1.

A — Chromatogram moczu

1. Próba pobrana przed badaniem
2. " " po 1 h
3. " " po $1^1/_2$ h
4. " " po 2 h
5. Cukry kontrolne

B — Chromatogram krwi

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy nieidentyfikowane
d. Plamy galaktozy
e. Plamy glukozy

bie pobranej po 1½ godziny i później nie stwierdza się chromatograficznie jej obecności. Badanie moczu wykazywało obecność galaktozy w dużych stężeniach po jednej godzinie, w małych ilościach po 1½ godziny i w ilościach śladowych po dwóch godzinach. Późniejsze porcje moczu (trzy godziny od chwili rozpoczęcia próby) nie wykazywały obecności galaktozy.

Dla przykładu podano powyżej wyniki próby galaktozowej analizowanej metodą chromatograficzną, a przeprowadzonej u osobnika z prawidłową czynnością wątroby (tabelka i Ryc. 1).

Opis kliniczny badanych przypadków wraz z wynikami przeprowadzonych badań uwzględnia podział na trzy typy schorzeń wątroby.

I. Żółtaczka zakaźna *(hepatitis infectiosa)*

1. D. E. lat 52. Nr hist. chor. 251/53.

Rozpoznanie kliniczne: *Hepatitis infectiosa gravis.*

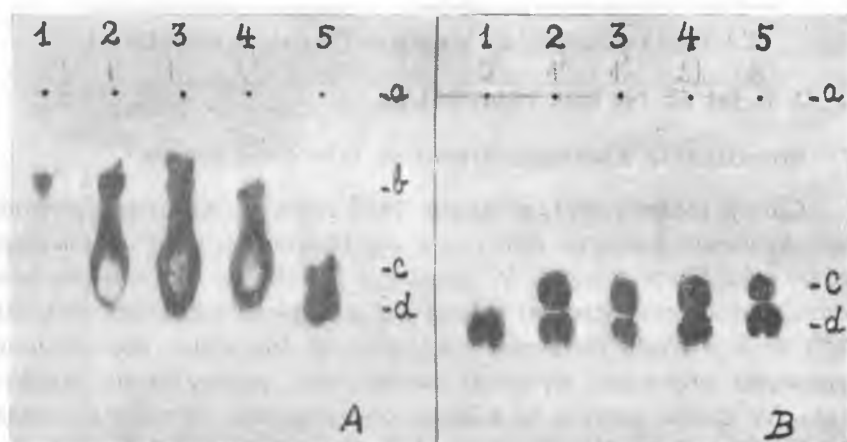
Chory leczony był w lutym 1953 roku w Klinice z powodu niedokrwienia kończyn dolnych z owrzodzeniem palucha prawego na tle miażdżycy naczyń. Wypisany z Kliniki ze znaczną poprawą (zabliźnienie owrzodzenia) zgłosił się ponownie z końcem kwietnia 1953 r. z powodu żółtaczki trwającej od tygodnia, poprzedzonej typowymi objawami dyspeptycznymi oraz podwyższoną ciepłotą ciała. W czasie pobytu w Klinice obserwowano u chorego ciężki stan ogólny, brak łaknienia, spadek wagi ciała, osłabienie ogólne i silny świąd skóry. Po 6-tygodniowym pobycie opuścił Klinikę na własne żądanie z wyraźnie utrzymującym się jeszcze podżółtaczkowym zabarwieniem skóry. Podczas przebywania chorego w Klinice obserwowano pewną poprawę stanu (zmniejszenie żółtaczki, większą diurezę, poprawę łaknienia, spadek poziomu bilirubiny w surowicy krwi itp.) w czwartym tygodniu leczenia (7 tydzień żółtaczki).

Badanie moczu wykazywało przez pierwsze cztery tygodnie obecność barwników żółciowych. Urobilinogen w moczu był także stale podwyższony. Brak sterkobiliny w stolcu obserwowano tylko w pierwszym tygodniu choroby. Poziom bilirubiny w surowicy krwi zmniejszał się stopniowo od 4,6 do 2,0 mg%. W preparacie krwi monocytoza do 6%. Odczyn Biernackiego od 30/72 do 18/72,

Zespół prób czynnościowych wątroby wykazywał ciężkie uszkodzenie miąższu wątroby (13 dzień żółtaczki).

W dniu 12.V.53 r. (20 dzień żółtaczki) przeprowadzono próbę galaktozową w modyfikacji chromatograficznej. Wynik próby ilustruje poniższa tabelka oraz chromatogramy krwi i moczu (Ryc. 2).

	1 h	$1^1/_2$ h	2 h
Galaktoza w moczu	+++	+++	+++
Galaktoza we krwi	+++	+++	+++



Ryc. 2.

A — Chromatogram moczu **B — Chromatogram krwi**

1. Próba pobrana przed rozpoczęciem badania
2. „ „ po 1 h
3. „ „ po $1^1/_2$ h
4. „ „ po 2 h
5. Cukry kontrolne

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy galaktozy
d. Plamy glukozy

Powtórzone w dwa tygodnie póżniej badania czynnościowe wątroby wykazywały utrzymujący się stan ciężkiego uszkodzenia czynności wątroby. Równocześnie wykonano próbę galaktozową, której przebieg przedstawia tabelka oraz zdjęcia chromatogramów (Ryc. 3).

	1 h	1½ h	2 h
Galaktoza we krwi	+++	+++	++
Galaktoza w moczu	++	+++	+++

Wyniki innych badań czynnościowych zestawione obok siebie, wykazują przebieg i stopień uszkodzenia czynności wątroby w badanym przypadku:

	I	II	III
Próba kadmowa	++	++	++
Próba Hangera	+++	+++	++
Próba tymołowa	24	24	16 j.M.L.
Fosfataza alkaliczna	19,4	18	11,5 j.K.A.
Bilirubina we krwi	4,6	3,0	2,0 mg%
Barw. żółc. w moczu	obec.	obec.	obec.
Urobilinogen w moczu	wzmoż.	wzmoż.	lekko wzmoż.
Kwas hippurowy	1,2	1,8	2,0 g
Cholesterol we krwi (całk.)	232	331	340 mg%
Estry cholesterolu	121	234	142 mg%
Białka całkow. surow.	8,5	7,4	8,6%
Albuminy	6,0	4,0	4,8%
Globuliny	2,5	3,4	3,6%
Reakcja Brdički	0,3	0,5	0,5 j.
Czas protrombinowy	34"	34"	32"

Jeszcze w 48 dniu choroby badania czynnościowe wykazały stan utrzymującego się uszkodzenia funkcji wątroby.

2. F. J. lat 33 Nr hist. chor. 369/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Hepatitis infectiosa.*

Chora zgłosiła się do Kliniki w czwartym tygodniu choroby w okresie ustępowania objawów chorobowych, a opuściła Klinikę po 10 dniach pobytu w stanie rekonwalescencji. W czasie pobytu w Klinice w moczu chorej stwierdzano ślad barwników żółciowych oraz lekko wzmożony urobilinogen. Sterkobilina stale obecna w kale. Poziom bilirubiny w surowicy 2,5 mg%. Próba kadmowa ujemna, a próba tymolowa 9,5 j.M.L.



Ryc. 3.

A — Chromatogram moczu **B — Chromatogram krwi**

1. Próba pobrana przed rozpoczęciem badania
2. „ „ po 1 h
3. „ „ po 1½ h
4. „ „ po 2 h
5. Cukry kontrolne

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy galaktozy
d. Plamy glukozy

Wyniki przeprowadzonej w tym okresie próby galaktozowej przedstawia tabelka:

	½ h	1 h	1½ h	2 h	2½ h
Galaktoza we krwi	+	++++	++	++	—
Galaktoza w moczu	+	+++	+++	+++	++

3. M. W. lat 36 Nr hist. chor. 203/53.

Rozpoznanie kliniczne: *Hepatitis infectiosa probabiliter inoculata (SHJ).*

Przypadek zakaźnego zapalenia wątroby prawdopodobnie zaszczepionego (chora 2 miesiące przed tym poddana zabiegowi chirurgicznemu). Dość ciężki przebieg schorzenia z wystąpieniem po-

prawy dopiero w 7 tygodniu trwania żółtaczki. Próby czynnościowe wątroby przeprowadzone 25.V.53 r. (16 dzień żółtaczki) wykazały znacznego stopnia zaburzenia czynności wątroby:

Próba kadmowa	+
Próba Hangera	+++
Próba tymolowa	20,8 j.M.L.
Fosfataza alkaliczna	5,8 j.K.A.
Bilirubina we krwi	9,62 mg%
Barw. żółc. w moczu	obecne
Urobilinogen w moczu	wzmoż.
Kwas hippurowy	0,4 g
Cholesterol we krwi (całk.)	193,8 mg
Estry cholesterolu	66,3 mg
Białka całkow. sur.	7,05%
Albuminy	2,50%
Globuliny	4,55%
Czas protrombinowy	32,4"

Wynik chromatograficznej próby galaktozowej ilustruje tabela:

	1 h	1½ h	2 h
Galaktoza we krwi	+++	+++	++
Galaktoza w moczu	+++	+++	+++

Równocześnie przeprowadzone oznaczenie metodą polarymetryczną ilości wydalanej z moczem galaktozy (po doustnym obciążeniu 40 g galaktozy) wykazało wydalanie po jednej godzinie — 2,3 g, po 2 godz. — 2,9 g, po 3 godz. — 1,2 g a po 4 godz. — 0, w sumie 6,4 g.

4. S. A. lat 21 Nr hist. chor. 384/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Hepatitis infectiosa in hepatitidem chronicam vertens.*

Chory przyjęty do Kliniki w 6 tygodniu żółtaczki zakaźnej. W trzecim tygodniu żółtaczki, w okresie poprawy przerwał chory przedwcześnie leczenie, po czym wystąpiła ponownie żółtaczka, co skłoniło chorego do zgłoszenia się do Kliniki. W czasie pobytu w Klinice przebieg przewlekły, ciężki.

Zarówno objawy kliniczne, jak i wyniki prób czynnościowych wskazywały na uszkodzenie miąższu wątroby, utrzymujące się jeszcze po 3-ch miesiącach:

30.VII.52 (6 tydzień żółt.):

birulibina w surowicy	8,75 mg%
próba Hangera	(+++)
próba kadmowa	(+)

25.VIII.52 (10 tydzień żółt.):

bilirubina w surowicy	1,6 mg%
próba Hangera	(+)
próba tymolowa	6,2 j.M.L.

10.IX.52 (12 tydzień żółt.):

bilirubina w surowicy	1,3 mg%
próba Hangera	(+)
próba tymolowa	10,0 j.M.L.

W 12 tygodniu żółtaczki przeprowadzono u chorego próbę galaktozową w modyfikacji chromatograficznej. Wynik przedstawia tabela:

	1/2 h	1 h	1 1/2 h	2 h	2 1/2 h
Galaktoza we krwi	++	+++	++	ślad	—
Galaktoza w moczu	++	+++	+++	++	+

5. K. W. lat 20 Nr hist. chor. 239/53.

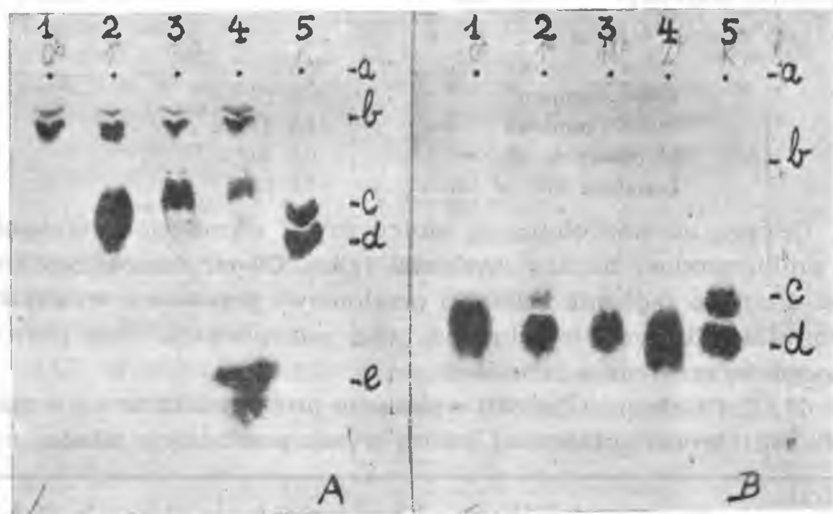
Rozpoznanie kliniczne: *Hepatitis infectiosa.*

Chory zgłosił się do Kliniki w parę dni po wystąpieniu żółtaczki. Wywiady, badanie fizykalne i badania dodatkowe wykazywały typowy zespół żółtaczki zakaźnej. Przebieg schorzenia łagodny. Pod koniec drugiego tygodnia wyraźna poprawa stanu ogólnego i szybkie ustępowanie wszystkich objawów chorobowych. Próby czynnościowe wątroby wykonane dnia 5.V.53 (7 dzień żółtaczki) wykazały:

1.	Próba kadmowa	++
2.	Próba Hangera	++
3.	Próba tymolowa	16. j.M.L.
4.	Bilirubina w sur.	4,0 mg%
5.	Barw. żółc. w moczu	ślad
6.	Urobilinogen w moczu	lekko wzmożony
7.	Kwas hippurowy	2,4 g
8.	Białka całkowite	6,7%

13.V. (15 dzień żółtaczki) wykonano u badanego próbę galaktozową zmodyfikowaną. Wyniki próby przedstawia tabelka oraz zdjęcia chromatogramów (ryc. 4).

	1 h	1½ h	2 h
Galaktoza we krwi	++	—	—
Galaktoza w moczu	+++	++	+



Ryc. 4.

A — Chromatogram moczu
1. Próba pobrana przed badaniem
2. ,, ,, po 1 h
3. ,, ,, po 1½ h
4. ,, ,, po 2 h
5. Cukry kontrolne

B — Chromatogram krwi
a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy galaktozy
d. Plamy glukozy
e. Plama nieidentyfikowana

Powtórne badanie czynnościowe wątroby wykonane dnia 19.V. (21 dzień żółtaczki) w okresie rekonwalescencji wykazywały wyraźną poprawę stanu czynnościowego wątroby:

1.	Próba kadmowa	+
2.	Próba Hangera	+
3.	Próba tymolowa	9,5 j.M.L.
4.	Bilirubina w sur.	1,6 mg%
5.	Barwniki żółc. w moczu	nieobecne
6.	Urobilinogen w moczu	lekko wzmożony
7.	Kwas hippurowy	2,8 g
8.	Białka całkowite	8,7%

6. B. Z. lat 25 Nr hist. chor. 396/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Hepatitis infectiosa.*

Chory przybył do Kliniki w drugim dniu żółtaczki z typowym zespołem objawów żółtaczki zakaźnej. Wykonane w pierwszym tygodniu próby czynnościowe wykazywały wyraźne uszkodzenie czynności wątroby:

3.IX. (8 dzień żółtaczki):

Próba kadmowa	+++
Próba Hangera	+++
Próba tymolowa	14,5 j.M.L.
Bilirubina w sur.	6,6 mg%
Fosfataza alk. w sur.	5,8 j.B.

Odczyn na sterkobilinę w stolcu dawał wynik słabo dodatni. W próbie wodnej badany wydzielał tylko 320 ml moczu. Pod koniec drugiego tygodnia żółtaczki przełomowa poprawa z wystąpieniem silnej diurezy, wybitną poprawą samopoczucia oraz prawidłowym zabarwieniem moczu.

11.IX. (16 dzień żółtaczki) wykonano próbę galaktozową w modyfikacji chromatograficznej, której wynik przedstawia tabela.

	1/2 h	1 h	1 1/2 h	2 h	2 1/2 h
Galaktoza we krwi	+++	++	+	—	—
Galaktoza w moczu	++	+++	++	+	ślad

Wykonana w tym okresie próba Hangera (++), a próba tymolowa 14,0 j. MacLagana.

7. B. A. lat 50 Nr hist. chor. 288/53.

Rozpoznanie kliniczne: *Hepatitis infectiosa probabiliter inoculata (SHJ).*

W marcu 1953 r. poddany w Klinice Chirurgicznej zabiegowi usunięcia polipa odbytnicy. 18.V.53 r. dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. 22.V.53 r. mocz barwy ciemnego piwa. 25.V.53 r. podżółtaczkowe zabarwienie skóry. Chory przyjęty do Kliniki 27.V. (3 dzień żółtaczki) w dość ciężkim stanie ogólnym, z silnie żółtaczkowym zabarwieniem skóry i błon śluzowych, z wątrobą macalną 4 palce poniżej łuku żebrowego.

Wyniki prób czynnościowych w przebiegu choroby:

	28.V.53	12.VI.53
1. Próba kadmowa	(++)	(++)
2. Próba Hangera	(+++)	(+)
3. Próba tymolowa	11,0 j.M.L.	9,2 j.M.L.
4. Fosfataza alk. w sur.	9,4 j.K.A.	10,0 j.K.A.
5. Bilirubina w sur.	3,9 mg%	2,4 mg%
6. Barw. żółc. w moczu	obecne	obecne
7. Urobilinogen w moczu	wzmożony	wzmożony
8. Kwas hippurowy	1,5 g	1,9 g
9. Cholesterol we krwi (całk.)	247,0 mg%	193,0 mg%
10. Estry cholesterolu	137,0 mg%	117,0 mg%
11. Albuminy sur.	4,6%	4,5%
12. Globuliny sur.	2,8%	2,8%
13. Czas protrombinowy	34"	18"
14. Reakcja Brdički	0,5 j.B.	0,5 j.B.

2.VI. (9 dzień żółtaczki) przeprowadzono u chorego próbę galaktozową w modyfikacji chromatograficznej z wynikiem podanym poniżej i ilustrowanym zdjęciami chromatogramów (Ryc. 5).

	1 h	1½ h	2 h
Galaktoza we krwi	+++	+++	++
Galaktoza w moczu	+++	+++	+++

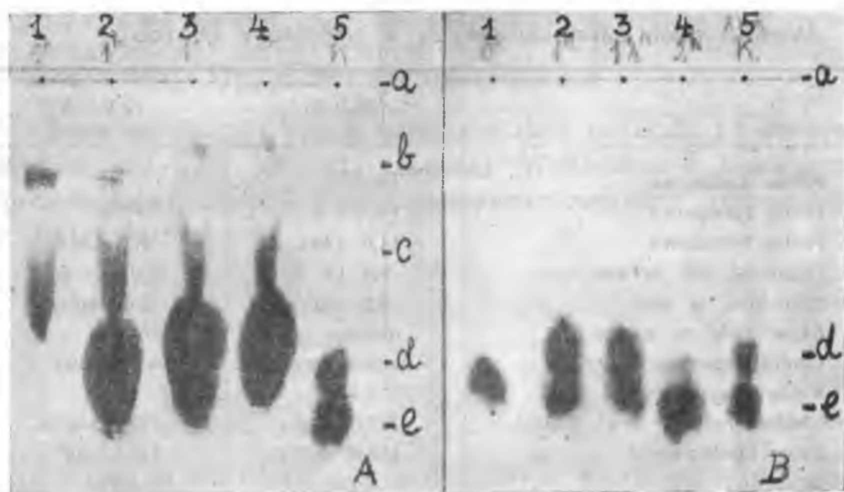
II. Żółtaczka mechaniczna *(icterus mechanicus).*

W drugiej grupie obejmującej pięć przypadków żółtaczki mechanicznej przeprowadzono badania w ten sam sposób, jak w przypadkach żółtaczki zakaźnej.

1. C. T. lat 64 Nr hist. chor. 287/53.

Rozpoznanie kliniczne: *Cholelithiasis, cholecystitis chronica, pericholecystitis, periduodenitis, cholangitis, laesio parenchymatosa hepatis secundaria.*

Od trzech lat typowe napady kolki wątrobowej bez gorączki i żółtaczki. Równoczesny spadek wagi ciała (16 kg w ciągu 4 lat). Ostatni napad bólów wystąpił na 4 dni przed przybyciem do Kliniki. Dwa dni po napadzie bólów szybko narastająca żółtaczka



Ryc. 5.

A — Chromatogram moczu

1. Próba pobrana przed badaniem
2. „ „ po 1 h
3. „ „ po $1\frac{1}{2}$ h
4. „ „ po 2 h
5. Cukry kontrolne

B — Chromatogram krwi

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy nieidentyfikowane
d. Plamy galaktozy
e. Plamy glukozy

z moczem barwy ciemnego piwa i odbarwionym stolcem. Badaniem fizykalnym stwierdzono: wątrobę wystającą trzy palce poniżej łuku żebrowego, twardą, o brzegu obłym, rozlaną bolesność w podżebrzu prawym, macalną śledzionę na granicy łuku. W pierwszych dwóch tygodniach pobytu w Klinice kilkakrotne badanie treści dwunastniczej nie wykazywało obecności żółci. Również brak sterkobiliny w stolcu. W moczu obfita ilość barwników żółciowych. Prześwietlenie Rtg. dwunastnicy wykazywało zrostowe podciągnięcie górnego kolanka dwunastnicy w prawe podżebrze.

Wynik próby galaktozowej w modyfikacji chromatograficznej przeprowadzonej dnia 2.VI. (9 dzień żółtaczki) przedstawia poniższa tabelka:

	1 h	$1\frac{1}{2}$ h	2 h
Galaktoza we krwi	+++	+++	+++
Galaktoza w moczu	+++	+++	+++

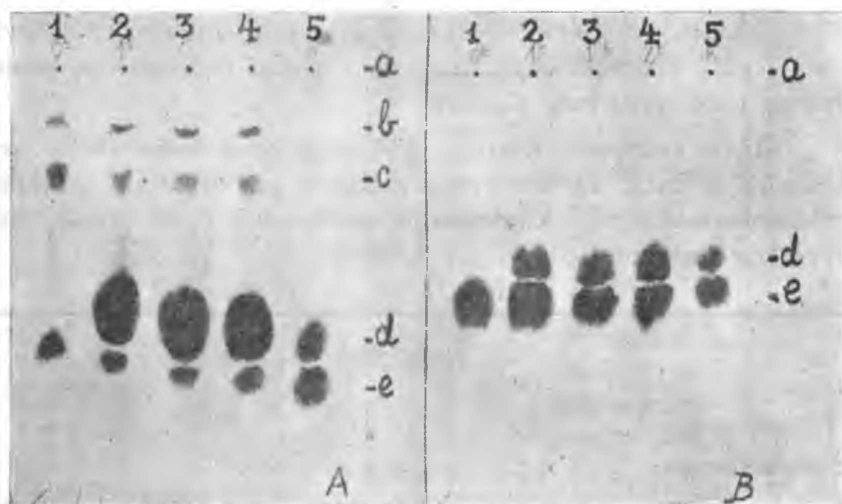
Chromatogramy krwi i moczu w powyższej próbie przedstawia Ryc. 6, przy czym na chromatogramie moczu widoczne są plamy obecnej obok galaktozy glukozy.

Badania czynności wątroby wykazują obok wskaźników uszkodzenia miąższu wątrobowego, znacznie podwyższone poziomy fosfatazy alkalicznej i cholesterolu całkowitego we krwi, jako wyraz mechanicznej przyczyny żółtaczki:

	28.V.	12.VI.	29.VI.
1. Próba kadmowa	++	++	++
2. Próba Hangera	++	++	++
3. Próba tymolowa	10 j.M.L.	8 j.M.L.	7 j.M.L
4. Fosfataza alkal. w sur.	46 j.K.A.	20 j.K.A.	18 j.K.A.
5. Bilirubina w sur.	8 mg%	—	6,2 mg%
6. Barw. żółc. w moczu	nieob.	nieob.	nieob.
7. Urobilinogen w moczu	wzmoż.	wzmoż.	wzmoż.
8. Kwas hippurowy	1,8 g	1,5 g	2,5 g
9. Cholesterol we krwi całk.	432 mg%	183 mg%	265 mg%
10. Estry cholesterolu	330 mg%	121 mg%	121 mg%
11. Białka całkowite	6,5%	7,5%	7,5%
12. Albuminy	4,6%	4,9%	4,4%
13. Globuliny	1,9%	2,6%	3,1%
14. Reakcja Brdički	0,5 j.	0,6 j.	0,6 j.
15. Czas protrombinowy	24“	29“	29“

W parę dni później wystąpiły u chorego nagle objawy odpływu żółci do jelita. Równocześnie szybkie ustępowanie żółtaczki i poprawa samopoczucia. W dalszym przebiegu powtarzające się napady bólów w prawym podżebrzu, zwłaszcza przy przepłukiwaniu dwunastnicy roztworem siarczanu magnezowego.

Opisanemu powyżej przypadkowi żółtaczki mechanicznej towarzyszyło poważne uszkodzenie miąższu wątroby, wyrażające się dodatnimi wynikami całego szeregu prób czynnościowych.



Ryc. 6.

A — Chromatogram moczu

1. Próba pobrana przed badaniem
2. „ „ po 1 h
3. „ „ po 1½ h
4. „ „ po 2 h
5. Cukry kontrolne

B — Chromatogram krwi

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plama związku nieidentyfikow.
d. Plamy galaktozy
e. Plamy glukozy

2. B. M. lat 31 Nr hist. chor. 325/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Cholelithiasis, Obturatio ductus choledoch. Icterus mechanicus.*

U chorej cierpiącej od roku na napady kolki wątrobowej, wystąpił dwa dni przed przybyciem do Kliniki napad gwałtownych bólów w prawym podżebrzu i silne wymioty. Objawom tym towarzyszyło wystąpienie żółtaczki. Badanie moczu, stolca i treści dwunastniczej wskazywało na zamknięcie dopływu żółci do jelita. Dnia 12.IX. (4 dzień żółtaczki) stwierdzono:

1. Poziom bilirubiny we krwi 6,7 mg%
2. Próba kadmowa +++
3. Próba tymolowa 3,5 j.M.L.

W czasie pobytu w Klinice powtarzające się napady kolki wątrobowej z utrzymującą się żółtaczką bez objawów zapalnych.

22.IX. (14 dzień żółtaczki) wykonano chromatograficzną próbę galaktozową, której przebieg ilustruje tabela oraz Ryc. 7.

	1/2 h	1 h	1 1/2 h	2 h	2 1/2 h
Galaktoza we krwi	+	++	ślad	—	—
Galaktoza w moczu	+	++	++	++	+



Ryc. 7.

A — Chromatogram moczu

1. Próba pobrana przed badaniem
2. „ „ po 1/2 h
3. „ „ po 1 h
4. „ „ po 1 1/2 h
5. „ „ po 2 h
6. „ „ po 2 1/2 h
7. Cukry kontrolne

B — Chromatogram krwi

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy nieidentyfikowane
d. Plamy galaktozy
e. Plamy glukozy

3. B. H. lat 39 Nr hist. chor. 361/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Ulcus duodeni, periduodenitis, pericholecystitis, cholecystitis chronica exacerbans.*

U chorej, która od dwóch lat wykazywała objawy wrzodu dwunastnicy dołączyły się od roku napady kurczowych bólów w podżebrzu prawym z wymiotami. W czasie ostatniego gwałtow-

nego napadu bólów wystąpiło podżółtaczkowe zabarwienie skóry i błon śluzowych. Badaniem fizykalnym stwierdzono silną bolesność i napięcie powłok w okolicy woreczka żółciowego. W czasie pobytu w Klinice tylko przez krótki okres czasu obecne barwniki żółciowe w moczu. Ustąpienie podżółtaczkowego stanu w ciągu kilku dni. Badania dodatkowe przeprowadzone dnia 16.IX. (6 dzień żółtaczki) wykazały:

1. Próba kadmowa (—)
2. Próba Hangera ++
3. Próba tymolowa 5,5 j.M.L.
4. Bilirubina we krwi 0,9 mg%

Poniższe zestawienie przedstawia wynik próby galaktozowej przeprowadzonej dnia 17.IX. (7 dzień żółtaczki):

	½ h	1 h	1½ h	2 h	2½ h
Galaktoza we krwi	++	++	+	—	—
Galaktoza w moczu	+	++	++	+	ślad

4. Z. N. lat 33 Nr hist. chor. 329/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Cholelithiasis, cholecystitis acuta, cholangitis acuta.*

Chora przywieziona do Kliniki w stanie ciężkim z gorączką 40°C i silną żółtaczką. Napady kolki wątrobowej od dwóch lat, a od dwóch tygodni występujące codziennie. Sześć dni przed przybyciem do Kliniki żółtaczka, a od trzech dni gorączka z dreszczami. Ilość leukocytów 35.000. Badaniem fizykalnym stwierdzono silnie powiększony i bolesny woreczek żółciowy. Badania dodatkowe przeprowadzone dnia 25.VII. (10 dzień żółtaczki) wykazały:

1. Próba tymolowa 7,1 j.M.L.
2. Bilirubina we krwi 11,3 mg%
3. Fosfataza alk. we krwi 6,6 j.B.

W moczu obecne barwniki żółciowe i silnie wzmożony urobilinogen. Posiew z żółci wykazał obecność Bacterium paracoli. Pod wpływem leczenia antybiotykami w przeciągu dwóch tygodni wystąpił spadek temperatury i leukocytozy do normy, ustąpienie żółtaczki i poprawa samopoczucia. Dnia 10.IX. (26 dzień od wystąpienia żółtaczki) poziom bilirubiny w surowicy 0,6 mg% a próba kadmowa (—).

Wynik próby galaktozowej przeprowadzonej dnia 17.IX. ilustrują zdjęcia chromatogramów (Ryc. 8) oraz tabelka.

	1/2 h	1 h	1 1/2 h	2 h	2 1/2 h
Galaktoza we krwi	++	+++	++	+	—
Galaktoza w moczu	+	+++	++	+	ślad



Ryc. 8.

A — **Chromatogram moczu**

1. Próba pobrana przed badaniem
2. " " po 1/2 h
3. " " po 1 h
4. " " po 1 1/2 h
5. " " po 2 h
6. " " po 2 1/2 h
7. Cukry kontrolne

B — **Chromatogram krwi**

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy nieidentyfikowane
d. Plamy galaktozy
e. Plamy glukozy

5. A. T. lat 53 Nr hist. chor. 343/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Cholelithiasis, obturatio ductus choledoch., icterus mechanicus.*

Przypadek żółtaczki mechanicznej z częściowym zatkaniem przewodu żółciowego wspólnego, od przeszło 4 miesięcy. Napady kolki żółciowej, trwają od trzech lat. Znaczne wahania zawartości bilirubiny i urobilinogenu w moczu oraz sterkobiliny w stolcu.

Wynik próby galaktozowej przeprowadzonej w dniu 11.X. zamieszczono poniżej:

	1/2 h	1 h	1 1/2 h	2 h	2 1/2 h
Galaktoza we krwi	++	+++	+	—	—
Galaktoza w moczu	++	+++	+++	++	+

W treści dwunastniczej stale obecna żółć, posiew z żółci jałowy. Wykonano badania czynnościowe w dniach:

25.VII. (6 tydzień żółtaczki):

1. Próba kadmowa +
2. Próba Hangera +
3. Próba tymolowa 2,5 j.M.L.
4. Bilirubina we krwi 13,0 mg%

7.X. (koniec 4 miesiąca żółtaczki):

1. Próba kadmowa +++
2. Próba Hangera ++
3. Próba tymolowa 11 j.M.L.
4. Bilirubina we krwi 1,4 mg%

III. Marskość wątroby *(Cirrhosis hepatis).*

W trzeciej grupie obejmującej dwa przypadki marskości wątroby badania przeprowadzono w sposób analogiczny jak w grupach poprzednich.

1. G. E. lat 33 Nr hist. chor. 206/53.

Rozpoznanie kliniczne: *Cirrhosis hepatis atrophica decompensata cum hypertensione in regione venae portae et ascite, cachexia maioris gradus, anaemia normochromica.*

Chora przebywała w latach 1951/53 czterokrotnie w Klinice. Stwierdzone objawy marskości od roku 1949. Od 1950 roku płyn w jamie brzusznej. Wyniki badań dodatkowych przeprowadzonych dnia 1.VI.53 r.

1. Próba kadmowa +++
2. Próba tymolowa 6,0 j.M.L.
3. Bilirubina we krwi 1,4 mg%
4. Białka całkow. sur. 6,25%
5. Albuminy 2,7%
6. Globuliny 3,55%

Wykonana w tym okresie próba galaktozowa wykazywała poniższy przebieg (tabelka i Ryc. 9).

	1/2 h	1 h	1 1/2 h	2 h	2 1/2 h
Galaktoza we krwi	++	+++	++	+	—
Galaktoza w moczu	++	+++	+++	+++	+++



Ryc. 9.

A — Chromatogram moczu **B — Chromatogram krwi**

1. Próba pobrana przed rozpoczęciem badania
2. " " po 1/2 h
3. " " po 1 h
4. " " po 1 1/2 h
5. " " po 2 h
6. " " po 2 1/2 h
7. Cukry kontrolne

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy nieidentyfikowane
d. Plamy galaktozy
e. Plamy glukozy

2 D. N. lat 40 Nr hist. chor. 350/52.

Rozpoznanie kliniczne: *Cirrhosis hepatis atrophica decompensata cum dysproteinaemia (hypoalbuminaemia) et ascite, pleuritis sinistra purulenta, hypovitaminosis mixta, cachexia.*

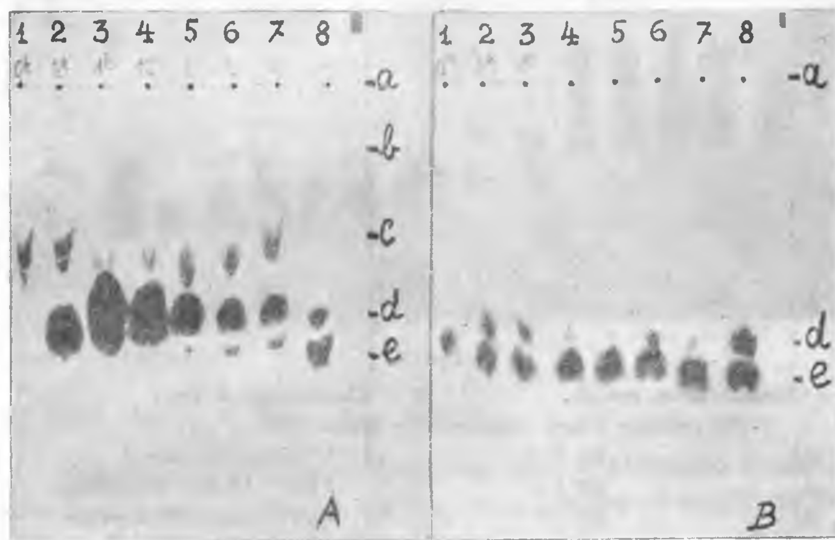
Przypadek marskości zanikowej z nieznanej przyczyny, który po trzyletnim trwaniu zakończył się zejściem śmiertelnym w Klinice. Przebieg schorzenia tylko z przejściowymi okresami podżół-

taczkowego zabarwienia skóry. Próbę galaktozową wykonano na miesiąc przed zejściem śmiertelnym. Badania czynnościowe wykazywały:

1. Próba kadmowa +++
2. Próba Hangera +
3. Próba tymolowa 1,8 j.M.L.
4. Bilirubina w sur. 0,66 mg%

Wynik próby galaktozowej przedstawiono poniżej przy pomocy tabelki oraz ilustrowano zdjęciami chromatogramów (Ryc. 10).

	1/2 h	1 h	1 1/2 h	2 h	2 1/2 h	3 h
Galaktoza we krwi	+++	+++	++	++	++	+
Galaktoza w moczu	++	+++	+++	++	++	++



Ryc. 10.

A — Chromatogram moczu **B — Chromatogram krwi**

1. Próba pobrana przed rozpoczęciem badania
2. „ „ po 1/2 h
3. „ „ po 1 h
4. „ „ po 1 1/2 h
5. „ „ po 2 h
6. „ „ po 2 1/2 h
7. „ „ po 3 h
8. Cukry kontrolne

a. Miejsce wkroplenia
b. Plamy kwasu moczowego
c. Plamy nieidentyfikowane
d. Plamy galaktozy
e. Plamy glukozy

Omówienie wyników

Analizując wyniki próby galaktozowej w modyfikacji chromatograficznej bierzemy pod uwagę: czas utrzymywania się galaktozy we krwi (galaktozemia), przybliżoną ocenę stężenia galaktozy we krwi na podstawie porównywania intensywności zabarwienia i wielkości plam na chromatogramach oraz przybliżoną ilość i czas wydalania galaktozy z moczem.

W pierwszej grupie badanych chorych (żółtaczka zakaźna) na siedem przypadków, w czterech (D.E., F.J., M.W., B.A.) stwierdzono poważne zaburzenia gospodarki galaktozowej ze znacznie przedłużoną galaktozemią i galaktozurią. W jednym przypadku K.W. (lekka żółtaczka w okresie rekonwalescencji) przebieg galaktozemii był prawidłowy, spostrzegano jedynie nieznaczne przedłużenie czasu wydalania galaktozy w moczu. W przypadku tym inne badania funkcjonalne nie przemawiały za poważniejszym uszkodzeniem czynności wątroby. W dwóch (S.A., B.Z.) przypadkach wynik próby galaktozowej znacznie różnił się swoim przebiegiem od przebiegu prawidłowego (przedłużenie czasu trwania galaktozemii i galaktozurii), przy czym stopień zaburzenia gospodarki galaktozowej był nieco mniejszy niż w przypadkach poprzednich.

W sześciu przypadkach w próbie pobranej po półtorej godzinie obecna we krwi galaktoza w stężeniu odpowiadającym jednemu, dwu lub trzem plusom.

W czterech przypadkach stężenie galaktozy we krwi po dwóch godzinach od jednego do trzech plusów (+ do +++). W przypadku B.Z. po dwóch godzinach brak galaktozy we krwi, a w przypadku S.A. obecny tylko ślad tego cukru. We wszystkich przypadkach przedłużenie czasu trwania galaktozemii, jak również stężenie galaktozy we krwi odpowiada klinicznej ocenie ciężkości przypadku oraz zgodne jest z wynikami innych prób czynnościowych wątroby. W cięższych zaburzeniach funkcji wątroby jak np. w przypadku D.E. stężenie galaktozy we krwi po upływie dwóch godzin jest takie samo, jak w próbie jednogodzinnej.

We wszystkich przypadkach obecna po dwóch godzinach galaktoza w moczu z tym, że stężenie jej w pięciu przypadkach duże (+++), a w dwóch przypadkach B.Z. i K.W. znacznie

mniejsze (+). Obserwuje się równoległość między przebiegiem galaktozemii i galaktozurii.

W drugiej grupie przypadków (żółtaczka mechaniczna) wyniki próby galaktozowej były różne. W trzech przypadkach (B.M., B.H., A T.) obserwowano niewielkie zaburzenia przemiany galaktozy. Po półtorej godzinie obecna we krwi galaktoza w niewielkich ilościach (+) w moczu, natomiast po dwóch godzinach galaktoza od jednego do dwóch plusów. W przypadkach tych wyniki innych prób wątrobowych nie dawały podstaw do przyjęcia cięższego zaburzenia czynności wątroby. Należy jednak podkreślić, że w przypadku A.T. żółtaczka trwała około 4 miesiące. W czwartym przypadku (Z.N.) żółtaczce mechanicznej spowodowanej kamicą żółciową towarzyszyło zapalenie dróg żółciowych z ciężkim stanem ogólnym i szybko występującymi objawami uszkodzenia funkcji wątroby (próba tymolowa 7,0 j.M.L., odwrócony stosunek albumin i globulin surowiczych). W przypadku tym przebieg próby galaktozowej w modyfikacji chromatograficznej wykazywał również zupełnie wyraźnie zaburzenia przemiany galaktozy. W krwi po półtorej godziny galaktoza (++) w moczu, natomiast po dwóch godzinach galaktoza (+). W 5 przypadku (C.F.) po krótkim czasie żółtaczki mechanicznej wystąpiło bardzo ciężkie uszkodzenie funkcji wątroby, potwierdzone wynikami innych prób czynnościowych. W przypadku tym zaburzenie przemiany galaktozy było znaczne. We krwi i w moczu stężenie galaktozy oznaczono trzema plusami (+++). Na uwagę zasługuje wydalanie przez chorego w moczu obok galaktozy również i pewnej ilości glukozy, przy czym podanie choremu galaktozy nie wpłynęło na poziom wydalanej glukozy.

W trzeciej grupie przeprowadzono badania w dwóch przypadkach ciężkiej marskości zanikowej w okresie niewyrównanym. W obydwu przypadkach stwierdzono bardzo ciężkie zaburzenie gospodarki galaktozowej w ustroju, utrzymywanie się galaktozy we krwi po upływie dwóch godzin i wydalanie jej z moczem w znacznych ilościach przez cały czas trwania próby.

Wnioski

1. Próba galaktozowa w modyfikacji chromatograficznej jest metodą technicznie prostą i łatwą w wykonaniu. Pozwala ona w sposób pewny i dla celów klinicznych dostatecznie precyzyjny

wykryć zaburzenia przemiany galaktozy jako wyraz uszkodzenia miąższu wątroby.

2 Próba galaktozowa w modyfikacji chromatograficznej wykazuje uszkodzenie czynności wątroby bez względu na rodzaj czynnika uszkadzającego. Dodatni wynik stwierdza się zarówno w żółtaczkach zakaźnych, jak też w marskości wątroby i w uszkodzeniach czynności wątroby towarzyszących żółtaczkom mechanicznym a więc zarówno w pierwotnych, jak i wtórnych uszkodzeniach czynności wątroby. Ujemny wynik próby pozwala wykluczyć uszkodzenie miąższowe wątroby, dowodząc tym samym w przypadkach żółtaczki jej mechanicznej patogenezy. Próba ta wykazując uszkodzenie miąższowe wątroby nie wskazuje na rodzaj czynnika uszkadzającego.

3. Chromatograficzna analiza próby galaktozowej jest pomocna w ocenie stopnia uszkodzenia czynności wątroby. Wyniki próby, zwłaszcza w zakaźnej żółtaczce, wykazują wyraźną równoległość między ciężkością schorzenia, a stopniem zaburzenia przemiany galaktozowej.

4. Próba galaktozowa w modyfikacji chromatograficznej umożliwia wnikliwszą ocenę zaburzenia przemiany galaktozy, aniżeli stosowana powszechnie klasyczna próba galaktozowa wg Bauera. Góruje ona nad próbą klasyczną tym, że pozwala śledzić bezpośrednio zachowanie się galaktozy we krwi z uwzględnieniem czasu trwania galaktozemii. Rola czasu utrzymywania się galaktozy we krwi jako głównego wskaźnika uszkodzenia czynności wątroby była szczególnie podkreślana przez Schilldknechta (10).

5. Dla oceny wartości chromatograficznej modyfikacji próby galaktozowej w rokowaniu konieczne byłoby śledzenie wyników kilkakrotnie przeprowadzonych prób w przebiegu schorzenia i w rekonwalescencji przy równoczesnej klinicznej obserwacji chorego.

PIŚMIENNICTWO

1. Bauer R. — Med. Wochenschr. **56**, 20, 1906, cyt. wg S. Lichtman — Diseases of the Liver, Gallbladder and Bile Ducts, wyd. Kimpton H. London 1949.
2. King E. J., Aitken R. S. — The Lancet **II**, 543, 1940.
3. Litwin F. — Acta Physiologica Polonica **II**, 87, 1951.
4. Greenman L. — Journal of Biolog. Chem. **183**, 577, 1951.
5. Consden R., Gordon A. H., Martin A. J. P. — Biochem. Journal **38**, 244, 1944.
6. Opieńska-Blauth J., Drozdowski E., Kański M. — Annales U.M.C.S. Sectio D, **VI**, 27, 1951.
7. Borkowski T. — Acta Physiologica Polonica **II**, 223, 1951.
8. Opieńska-Blauth J., Madecka-Borkowska I. — Acta Physiologica Polonica **I**, 134, 1950.
9. Travelyan W. Z., Procter O. D., Harrison J. S. — Nature **166**, 444, 1950.
10. Schilldknecht O. — Schweizer. Med. Wochenschr. **9**, 219, 1950.

РЕЗЮМЕ

Целью работы является определение диагностической пригодности, разработанной нами уже ранее, хроматографической модификации галактозовой пробы для оценки степени повреждения углеводной деятельности печени. Исследованиям было подвергнуто 14 больных; а именно 5 случаев механической желтухи, 7 случаев инфекционной желтухи и 2 случая цирроза печени. В результате установлено, что видоизмененная галактозовая проба оказывает большую помощь при определении степени повреждения печени. При инфекционной желтухе резко выступает параллельность между серьезностью заболевания и степенью нарушения галактозового обмена. Галактозовая проба в хроматографической модификации дает возможность более тщательно оценить расстройства галактозового обмена. Она имеет то преимущество над классической пробой Бауэра, что позволяет непосредственно наблюдать состояние галактозы в крови с учётом продолжительности галактоземии.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Versuche hatten zum Zweck den diagnostischen Wert der vorher von uns bearbeiteten chromatographischen Modifikation der Galaktose-Probe für die Beurteilung des Störungsgrades der Kohlenhydrat-Funktion der Leber zu bestimmen. Die Untersuchungen wurden an 14 Kranken durchgeführt und zwar an 7 mit *hepatitis infectiosa,* an 5 mit *icterus mechanicus,* an 2 mit *cirrhosis hepatis.* Die Ergebnisse der Untersuchungen dürften darauf hinweisen, dass die modifizierte Galaktose-Probe in der Beurteilung des Störungsgrades der Leberfunktion sehr behilflich ist. Im Fall der *hepatitis infectiosa* sieht man eine genaue Übereinstimmung der Schwere der Krankheit mit dem Störungsgrad des Galaktose - Metabolismus. Die Modifikation der Galaktose - Probe ermöglicht eine viel eingehendere Prüfung der Störung des Galaktose-Metabolismus. Die Modifikation übertrifft die klassische Galaktose-Probe nach Bauer, da man unmittelbar das Verhalten der Galaktose im Blut unter Berücksichtigung der Galaktämie — Dauer beobachten kann.

Papier bezdrz. III kl. 80 g. Format 70x100 Ark. druku 1+12 str.
Annales U. M C. S. Lublin 1954 Lub. Druk. Pras.—Lublin, Buczka 12. Zam. Nr 2914 29.X.54 r.
825 egz. A-6-3519 Data otrzymania manuskryptu 29.X.54. Data ukończenia druku 29.II.55 r.